

- // *Genitourin. Med.* – 1993. – Vol. 69 (2). – P. 126-129.
22. *Elsner P. Treatment of bacterial Sexually transmitted diseases // Semin. Dermatol.* – 1993. – Vol. 12, № 4. – P. 342-351.
 23. *Hallam N., Edvards A., Harher G. Diathermy loop excision: a series of 1000 patients // J. Gynecol. Surv.* – 1991. – № 9. – P. 77-82.
 24. *Hilgarth M., Piper B., Sato S. Sensible use of CO2 laser therapy on the lower genital tract of the women // Geburtschilfe – Frauenheilk.* – 1996. – Vol. 56 (3). – P. 27-34.
 25. *Oral contraceptives and cancer: a review of the evidence / C. La Vecchia, A. Tavani, S. Franceschi et al. // Drug. Saf.* – 1996. – Vol. 14. – P. 260-272.
 26. *Ronalds S., Gibbs R. Antimicrobial chemotherapy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 358. – P. 785-800.
 27. *Sliney David H., Trocel, Stephen L. Medical Lasers and their Safe Use.* – New York etc.: Springer, 1993. – 230 p.
 28. *Ye Z., Thomas D.B., Ray R.M. Combined oral contraceptives and risk of cervical carcinoma in situ. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives // Int. J. Epidemiol.* – 1995. – Vol. 24. – P. 19-26.

Д.М. Семенов

УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
г.Витебск

Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки

Статья посвящена изучению триггерных факторов, определяющих клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки (гормональные, иммунологические, сочетанная инфекция). Произведена оценка влияния различных триггерных факторов на распространенность и клиническое течение папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, триггерные факторы.

Реальной профилактикой рака шейки матки, занимающего второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, является современное выявление и лечение истинных предраковых заболеваний. Поэтому к числу постоянных проблем практической гинекологии относятся вопросы тщательного отбора больных с повышенным риском возникновения цервикального рака и контроля за их состоянием.

Ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), обладающий наибольшим онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором цервикального канцерогенеза. Сведения о ВПЧ-инфекции составляют быстро меняю-

щуюся область медицинских знаний, в которой много диагностических и терапевтических проблем. К одному из перспективных направлений дальнейшего изучения роли ВПЧ в этиологии и патогенезе предрака и рака шейки матки относят поиск инициирующих кофакторов, которыми могут быть другие инфекционные агенты, такие как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии, и даже простейшие, и неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути.

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки наиболее важной представляется роль иммунной системы. Исследованиями последнего десятилетия установлено, что иммунодефицит является обязательным компонентом любой вирусной инфекции, что ведет к признанию необходимости сочетания этиотропного лечения этих болезней с коррекцией ассоциированных с ними иммунологических дефектов. На современном уровне знаний представляется целесообразной разработка опытным путем оптимальных схем иммунокоррекции сопровождающий вирусную инфекцию иммунодефицитов с помощью конкретного иммуномодулятора у конкретных групп пациентов. Накопленные в ходе эмпирического исследования данные будут иметь не только практическое значение, но и создадут базу для построения об-

щей теории иммунокоррекции при вирусных болезнях человека.

Папилломавирусная инфекция тесно связана с сексуальным поведением. Связь между риском заражения ВПЧ, возникновением рака шейки матки и сексуальным поведением хорошо согласуется с эпидемиологическими данными, полученными в независимых исследованиях с использованием различных методов анализа. Так, возраст при первом половом сношении (до 18 лет) повышает риск заражения ВПЧ и возникновения опухоли до 1,6 - 1,9. Число сексуальных партнеров на протяжении жизни еще более существенно повышает риск возникновения опухоли. Так, при количестве половых партнеров более 3 риск возникновения опухоли – 2,2 – 2,7, при количестве половых партнеров более 6 риск заражения ВПЧ и возникновения опухоли – 6,1 – 6,3 [1].

В литературе обсуждается роль мужского обрезания (циркумцизии) как фактора, снижающего риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки у половых партнерш. Заслуживает внимания исследование [11], объединившее данные обследования 1913 супружеских пар в пяти странах западной Европы. ВПЧ-инфекция была выявлена в 19,6% у мужчин, не проводивших обрезание, и в 5,5% у мужчин, прошедших обрезание. С учетом возраста при первом обращении, продолжительности жизни, количества сексуальных партнеров, сопутствующих факторов половые партнерши мужчин, прошедших обрезание, имеют достоверно более низкий риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки, чем женщины, половые партнеры у которых не подвергались процедуре обрезания. Более низкий риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки наблюдался у моногамных женщин и в случае, когда их половые партнеры имели множественные внебрачные половые связи (более 6 половых партнеров), но у которых было произведено обрезание. Этот факт связывают с возможным канцерогенным действием белков смегмы. По мнению R. Raid (1984) канцерогены белки (гистон, протамин) содержатся не в смегме, а в сперме: протамин спермы в культуре тканей вызывает атипию шейки матки.

Ранние исследования показывали увеличение частоты клинических проявлений ВПЧ-инфекции и повышенный риск возникновения рака шейки матки среди тех, кто использует контрацептивы. Сравнительно недавние исследования показали, что повышение риска заболевания происходит, главным образом при длительном использовании гор-

мональных противозачаточных препаратов [12]. Эти данные, однако, не получили подтверждения в двух больших исследованиях [21, 23]. В одном из этих исследований [21] была обнаружена взаимосвязь между оральными контрацептивами и раком *in situ* (главным образом среди женщин, использующих пиллюли недавно), но не инвазивным раком. Этот вывод был интерпретирован как возможный индикатор для установления склонности к возникновению заболевания, так как те, кто использует оральные контрацептивы, подвергаются более частому и более основательному гинекологическому осмотру, который, в свою очередь, повышает уровень выявления ранней стадии болезни, чем те, кто не использует их. В результате исследований, проведенных в латиноамериканских странах [10], было обнаружено, что использование оральных контрацептивов ведет в основном к повышению риска возникновения аденокарциномы, а не плоскоклеточной кандиломы.

Эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в цервикальном секрете, напряженность клеточного иммунного ответа и на транскрипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ инфекции, но в случае постоянной ВПЧ инфекции, половые стероидные гормоны повышают риск возникновения рака шейки матки. [1]

Рядом исследователей было отмечено увеличение риска поражения ВПЧ при недостаточности в организме витамина А, β-каротина, витамина С и фолиевой кислоты. В литературе имеются данные о защитной роли каротиноидов при канцерогенезе. [29]

Современные эпидемиологические данные указывают на то, что наличие по меньшей мере одной, а возможно и нескольких ИППП (инфекции передаваемые половым путем) ускоряет развитие цервикальной дисплазии и является фактором риска развития рака шейки матки. Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе цервикального рака значимость других инфекционных агентов как кофакторов в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии остается неясной. Такая роль представляется наиболее вероятной прежде всего для вирусной инфекции. В 1989 г. Popescu N. и DiPaolo J. предположили, что интеграция ВПЧ в геном млекопитающих может вызывать генетическую нестабильность и неконтролируемое деление клеток, делая их более уязвимыми для других вирусов, способных содействовать неопластической трансформации клеток. [24]

Еще до обнаружения ВПЧ обсуждалась роль герпетической инфекции, поскольку в ряде исследований было показано, что до 80% женщин, больных раком шейки матки, имели признаки предшествующей инфекции ВПГ (вирус простого герпеса)-2 [5], однако герпес половых органов не ассоциирован со всеми случаями цервикального рака. Имеющиеся факты не исключают, но и не подтверждают полностью прямой зависимости и возможной роли вируса герпеса как активатора эндогенных РНК, содержащих онковирусы, их взаимного канцерогенного действия [20]. Какими бы ни были эти взаимоотношения, в практическом плане важно, что у женщин с герпес-вирусной инфекцией половых органов наблюдалось приблизительно 2 - 4-кратное повышение риска последующего развития рака шейки матки [19].

ВПГ может изменять рост клеток, immortalized ВПЧ 16/18 [14, 15]. Недавно было установлено, что ВПГ способен инфицировать эпителиальные клетки шейки матки и вызывать трансактивирующую экспрессию генов Е6 и Е7 [13]. Эти данные говорят о том, что и ВПЧ, и ВПГ, особенно ВПГ 2, способны индуцировать плоскоклеточную карциному: одни из них доказывают, что инфекция ВПГ 2 предшествует ВПЧ (Adam E. et al., 1998), другие, более многочисленные, позволяют предположить, что ВПГ 2 действует на поздних стадиях канцерогенеза [8, 26].

Цитомегалиовирус человека (ЦМВ) способен усиливать трансформацию клеток, инфицированных ВПЧ *in vitro*, и может участвовать в развитии цервикальных неоплазий [30]. Присутствие в биоптатах из аногенитальных поражений геномного материала ВПЧ и ЦМВ говорит о том, что эти два вируса могут быть взаимосвязанными онкогенными факторами [9]. Обнаружение с помощью гибридизации *in situ* транскриптов гена IE ЦМВ и ВПЧ 6 или 11 в некоторых клетках при кондиломатозных поражениях говорит о том, что ЦМВ-инфекция может активировать транскрипцию ВПЧ.

Определение в диспластичных клетках цервикального эпителия и в ткани инвазивной плоскоклеточной карциномы ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) предполагает потенциальную роль инфекции ВЭБ в инициации канцерогенеза шейки матки, связанную с повреждением с-тус при клеточной трансформации, что создает благоприятный фон для взаимодействия с другими вирусами [28]. Однако причинная связь между цервикальным раком и присутствием ВЭБ еще не уста-

новлена, так же как и способность вируса к механическому взаимодействию с ВПЧ.

В недавних исследованиях было показано, что среди женщин со сходными факторами риска цервикальная дисплазия чаще обнаруживается у тех, кто инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Предполагается, что при ВИЧ-инфекции может развиться дисплазия, которая прогрессирует быстрее, чем обычно [16, 27]. Согласно гипотезам, предложенным для объяснения повышенного риска развития цервикальной дисплазии и РШМ у ВИЧ-инфицированных женщин, ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия может ускорять прогрессию предшествующих поражений в более тяжелые состояния или два вируса, ВИЧ и ВПЧ, могут взаимодействовать напрямую.

Имеются данные исследования течения сочетанной ВПЧ и аденовирусной инфекции. Эти данные свидетельствуют, что при определенных условиях (состояниях) аденовирусная инфекция способствует развитию клинических проявлений ВПЧ-инфекции, ускоряет цикл развития вируса с формированием продуктивной инфекции (кондиломы). Однако не получено данных об увеличении риска развития ЦИН (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) при сочетанной аденовирусной и ВПЧ-инфекции.[7].

Среди микроорганизмов, наиболее часто встречающихся у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) по сравнению с женщинами контрольной группы, такие агенты сексуально передаваемых заболеваний, как *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealiticum*, *Chlamidia trachomatis*, представляют наибольший интерес. Выявляемость клеточных атипий у пациенток с перечисленными инфекциями достигает 28% [22]. И в то же время у больных с подозрением на онкогинекологическую патологию шейки матки бактериальный вагиноз (БВ) обнаруживается чаще (50,3%) в сравнении с практически здоровыми (41,2%). У женщин без цитологически подтвержденных изменений шейки матки БВ чаще протекает в виде моноинфекции (75%); у женщин, дополнительно инфицированных другими инфекционными агентами (хламидии, уреа- и микоплазмы и др.), риск развития изменений эпителия шейки матки повышается [4]. Ассоциация между БВ и ЦИН может рассматриваться в свете продукции бактериями нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами и способных играть если не основную роль в развитии ЦИН, то, по крайней мере, выступать в качестве кофакторов при

взаимодействии с вирусами папилломы человека [6, 17].

Вместе с тем литературные данные о прогностическом значении ИППП не всегда однозначны. Так, Mayer Н.О. и соавт. [25], обнаружив, что только *Gardnerella vaginalis* наиболее часто связана с ЦИН III, а *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis* – с ЦИН II, *Candida species* – с ЦИН I, делают предположение, что агенты ИППП встречаются наиболее часто при низких степенях ЦИН, которые склонны к регрессии, поэтому их наличие является благоприятным прогностическим признаком. Geppert M. Noyme U. B. [18] обнаружили увеличение гистологических признаков инфекции, но не признаков злокачественности среди пациенток с хламидийными цервицитами. Ferrera A. и соавт. (1997) как путем монофакторного, так и многофакторного анализа показали, что наличие антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском цервикальной неоплазии. Таким образом, причинно-следственная связь между ИППП и раком шейки матки еще изучается.

Исследования, проведенные рядом исследователей, показали, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки сопровождаются существенными качественными и количественными изменениями вагинальной микрофлоры [2, 3]. Это проявилось прежде всего снижением частоты выделения доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки здоровых женщин – лактобактерий и бифидобактерий. Дефицит лактобактерий наблюдается у всех пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки.

Наряду с этим у больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки отмечались повышение частоты выделения и избыточный рост представителей условно-патогенной микрофлоры. Энтеробактерии высевались в два с половиной раза, а энтерококки и стафилококки – в два раза чаще, чем у здоровых женщин.

Частота обнаружения таких неспорообразующих анаэробных бактерий, как клостридии, превышала контрольные данные в 1,7 - 1,8 раза. Во много раз возросла частота обнаружения грамположительных анаэробных кокков (пептострептококков). Актиномицеты – бактерии, не характерные для нормальной цервиковагинальной флоры, - выделялись в два раза чаще у больных с выраженными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки. Кроме того, для всех пациенток с плоскоклеточными интраэпите-

лиальными поражениями, особенно с низкой их степенью, характерна высокая частота выделения *Gardnerella vaginalis* (58% у больных, при норме 3%). Наконец, отмечалась значительная контаминация влагалища и шейки матки дрожжеподобными грибами рода *Candida* (40% у больных, при норме 3%).

Полученные данные о состоянии микрофлоры влагалища и шейки матки у больных с цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями свидетельствуют о наличии дисбактериоза влагалища, проявляющегося в значительном снижении частоты выделения нормальных представителей вагинального микробиоценоза – лактобактерий и бифидобактерий – на фоне избыточного роста условно-патогенной флоры.

Целью данной работы явилось изучение триггерных факторов, определяющих клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены результаты обследования 687 женщин фертильного возраста на наличие папилломавирусов человека различных типов. Определение ВПЧ производилось с помощью ДНК методов (полимеразная цепная реакция). Для обнаружения ДНК ВПЧ использовались тест-системы: - АмплиСенс ВПЧ 16 и 18 типов (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ г. Москва), - Вирус папилломы человека типы 16, 18, 31, 33, 35, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (НПФ «ДНК-технологии» г. Москва). Возраст женщин составлял 23 - 35 лет.

С целью изучения роли триггерных факторов в развитии различных клинико-патогенетических вариантов патологии шейки матки у женщин инфицированных вирусом папилломы человека, обследованные нами пациентки были разделены на 2 группы: основная - 265 женщин и контрольная - 422 женщины.

Контрольную группу составили женщины репродуктивного возраста с различной гинекологической патологией, в том числе патологией шейки матки, наблюдавшиеся в женских консультациях, гинекологических отделениях г. Витебска, у которых не было выявлено ВПЧ-инфекции.

Основную группу составили больные того же профиля, у которых при обследовании была выявлена ВПЧ-инфекция.

Результаты исследования и обсуждение. Проведенные нами исследования показали, что развитие и течение генитальной ВПЧ-инфекции зависят от ряда факторов.

Нами установлена роль сексуального поведения как фактора, определяющего риск заражения ВПЧ.

Среди критериев рискованного сексуального поведения мы выделили следующие: раннее начало половой жизни (до 17 лет), количество половых партнеров в течение последнего года больше 3, большое количество половых партнеров на протяжении сексуальной жизни (больше 6). Полученные данные представлены в таблице 1.

Среди женщин, инфицированных ВПЧ, рискованное сексуальное поведение определялось значительно чаще, чем среди женщин контрольной группы, где ВПЧ-инфекция не была выявлена (диаграмма 1).

Пациентки контрольной и основной группы были обследованы на наличие другой инфекционной патологии урогенитального

тракта. Полученные нами данные представлены в таблице 2.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить:

В основной группе достоверно чаще выявлялись различные ИППП, так, бактериальный вагиноз был выявлен у 164 женщин (61,89%) основной и у 142 (33,65%) контрольной группы, кандидоз у 76 (28,68%) пациенток основной группы и 83 (19,67%) пациенток контрольной группы. Частое сочетание бактериального вагиноза и генитального кандидоза у пациенток с ВПЧ инфекцией может свидетельствовать о наличии единых механизмов в генезе этих заболеваний (нарушение вагинального микробиоценоза и местных факторов защиты), что позволяет характеризовать их как клинические проявления иммунологической недостаточности при ВПЧ шейки матки.

Таблица 1. Рискованное сексуальное поведение

| Фактор риска | Основная группа (265 чел.) | | Контрольная группа (422 чел.) | | Общее количество обследованных (687 чел.) | |
|---|-------------------------------|------------|----------------------------------|------------|---|------------|
| | абс. число | %±m | абс. число | %±m | абс. число | %±m |
| Начало половой жизни до 17 лет | 58 | 21,89±2,54 | 67 | 15,88±1,78 | 125 | 18,2±1,47 |
| Более 3 половых партнеров в течение года | 54 | 20,38±2,47 | 53 | 12,56±1,61 | 107 | 15,57±1,38 |
| Более 6 половых партнеров на протяжении сексуальной жизни | 47 | 17,74±2,35 | 39 | 9,24±1,41 | 86 | 12,52±1,26 |
| Раннее начало половой жизни + 3 и более половых партнера за последний год | 21 | 7,92±1,66 | 18 | 4,27±0,98 | 39 | 5,68±0,88 |
| Раннее начало половой жизни + 6 и более половых партнеров на протяжении жизни | 19 | 7,17±1,58 | 21 | 4,98±1,06 | 40 | 5,82±0,89 |
| Более 3 половых партнеров в течение года + 6 и более половых партнеров на протяжении жизни | 17 | 6,42±1,51 | 17 | 4,02±0,96 | 34 | 4,95±0,83 |
| Раннее начало половой жизни + 3 и более половых партнера за последний год + 6 и более половых партнеров на протяжении жизни | 18 | 6,79±1,55 | 22 | 5,21±1,08 | 40 | 5,82±0,8 |
| Всего | 234 | 88,3±1,97 | 237 | 56,16±2,42 | 471 | 68,56±1,77 |

Таблица 2. Частота выявления ИППП у ВПЧ положительных и ВПЧ отрицательных женщин.

| ИППП | ВПЧ положительные (265 чел.) | | ВПЧ отрицательные (422 чел.) | |
|-----------------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | выявлено абс. | выявлено (%±m) | выявлено абс. | выявлено (%±m) |
| Ch. trachomatis | 67 | 25,28±2,67 | 34 | 8,06±1,32 |
| M. hominis | 53 | 20±2,46 | 89 | 21,09±1,99 |
| U. urealiticum | 112 | 42,26±3,03 | 149 | 35,31±2,33 |
| ВПГ | 54 | 20,38±2,47 | 63 | 14,93±1,73 |
| ЦМВ | 39 | 14,72±2,18 | 25 | 5,92±1,15 |
| Бактериальный вагиноз | 164 | 61,89±2,99 | 142 | 33,65±2,3 |
| Trichomonas vaginalis | 19 | 7,17±1,58 | 13 | 3,08±0,84 |
| N. gonorrhoeae | 5 | 1,89±0,84 | 7 | 1,66±0,62 |
| Candida albicans | 76 | 28,68±2,78 | 83 | 19,67±1,93 |

Диаграмма 1. Рискованное сексуальное поведение

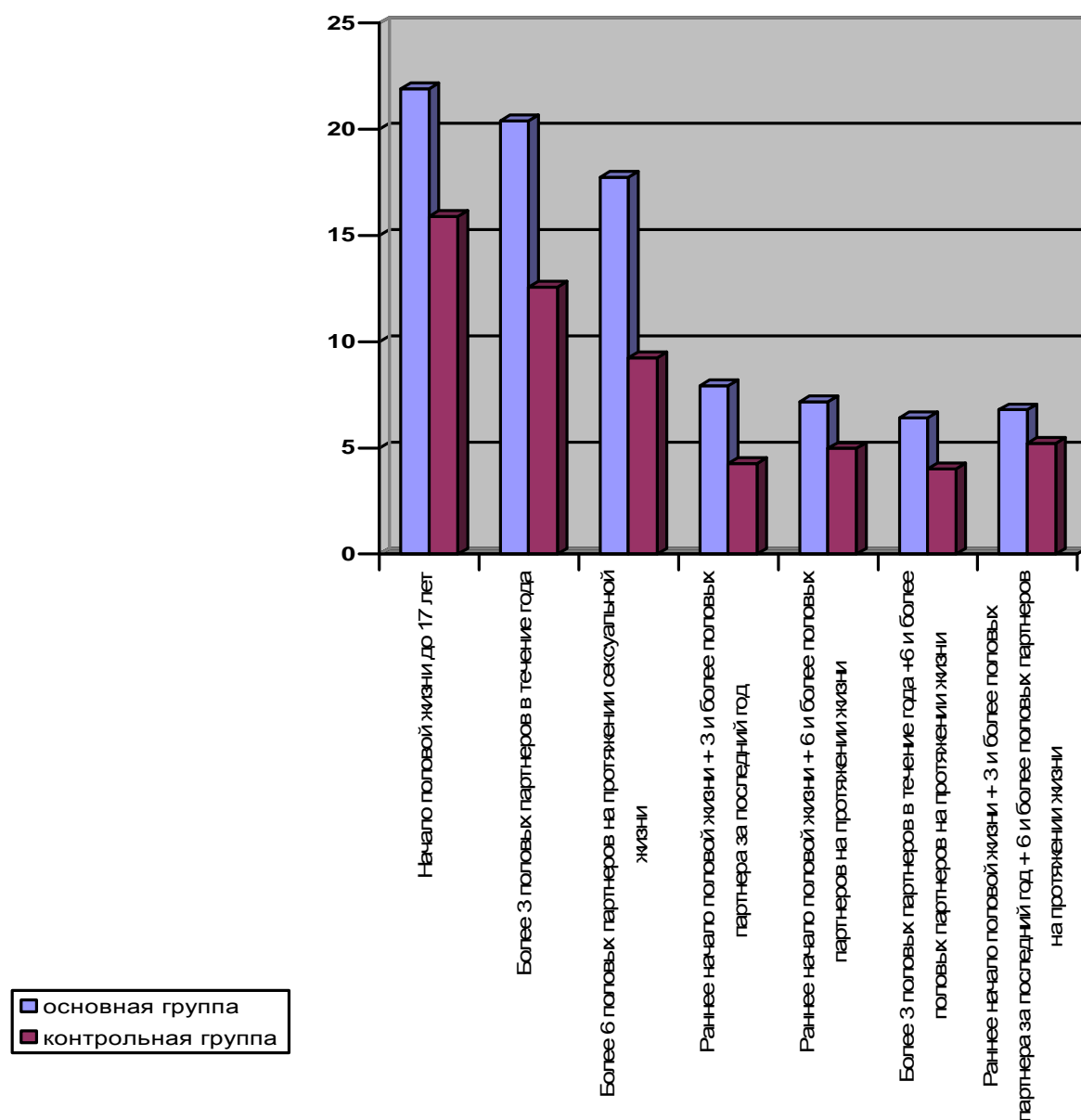


Таблица 3. Микстинфекция у пациенток основной и контрольной групп.

| Микстинфекция | Основная группа (265 чел.) | Контрольная группа (422 человек) |
|--|----------------------------|----------------------------------|
| | выявлено абс. (%±m) | выявлено абс. (%±m) |
| Ch. trachomatis M. hominis | 2 (0,75±0,53) | 4 (0,95±0,47) |
| Ch. trachomatis U. urealiticum | 11 (4,15±1,22) | 21 (4,98±1,06) |
| Ch. trachomatis ВПГ | 7 (2,64±0,98) | 11 (2,61±0,78) |
| Ch. trachomatis ЦМВ | 3 (1,13±0,65) | 5 (1,18±0,53) |
| Ch. trachomatis Бактериальный вагиноз | 26 (9,81±1,83) | 42 (9,95±1,46) |
| Ch. trachomatis Trichomonas vaginalis | 1 (0,38±0,38) | 0 |
| Ch. trachomatis N. gonorrhoeae | 2 (0,75±0,53) | 6 (1,42±0,58) |
| Ch. trachomatis Candida albicans | 9 (3,4±1,11) | 21 (4,98±1,06) |
| M. hominis U. urealiticum | 6 (2,26±0,91) | 11 (2,61±0,78) |
| M. hominis ВПГ | 1 (0,38±0,38) | 3 (0,71±0,41) |
| M. hominis ЦМВ | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| M. hominis Бактериальный вагиноз | 10 (3,7±2,98) | 19 (7,17±1,26) |
| M. hominis Trichomonas vaginalis | 1 (0,38±0,38) | 3 (0,71±0,41) |
| M. hominis N. gonorrhoeae | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| M. hominis Candida albicans | 5 (1,89±0,84) | 8 (1,9±0,66) |
| U. urealiticum ВПГ | 14 (5,28±1,37) | 22 (5,21±1,08) |
| U. urealiticum ЦМВ | 3 (1,13±0,65) | 4 (0,95±0,47) |
| U. urealiticum Бактериальный вагиноз | 9 (3,4±1,11) | 17 (4,03±0,96) |
| U. urealiticum Trichomonas vaginalis | 2 (0,75±0,53) | 0 |
| U. urealiticum N. gonorrhoeae | 1 (0,38±0,38) | 0 |
| U. urealiticum Candida albicans | 17 (6,42±1,51) | 29 (6,87±1,23) |
| ВПГ ЦМВ | 12 (4,53±1,28) | 15 (3,55±0,9) |
| ВПГ Бактериальный вагиноз | 26 (9,81±1,83) | 31 (7,35±1,27) |
| ВПГ Trichomonas vaginalis | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| ВПГ N. gonorrhoeae | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| ВПГ Candida albicans | 9 (3,4±1,11) | 11 (2,61±0,78) |
| ЦМВ Бактериальный вагиноз | 41 (15,41±2,22) | 38 (9,0±1,39) |
| ЦМВ Trichomonas vaginalis | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| ЦМВ N. gonorrhoeae | 0 | 1 (0,24±0,24) |
| ЦМВ Candida albicans | 14 (5,28±1,37) | 21 (4,98±1,06) |
| Ch. trachomatis U. urealiticum ВПГ | 3 (1,13±0,65) | 2 (0,47±0,34) |
| Ch. trachomatis U. urealiticum Candida albicans | 2 (0,75±0,53) | 5 (1,18±0,53) |
| Ch. trachomatis U. urealiticum Бактериальный вагиноз | 17 (6,42±1,51) | 27 (6,4±1,19) |
| Ch. trachomatis ВПГ Бактериальный вагиноз | 4 (1,51±0,75) | 6 (1,42±0,58) |
| Ch. trachomatis ВПГ Candida albicans | 1 (0,38±0,38) | 0 |
| ВПГ ЦМВ Бактериальный вагиноз | 16 (6,04±1,46) | 23 (5,45±1,1) |

Наряду с вагинальными инфекциями у пациенток с ВПЧ-инфекцией шейки матки выявлена высокая частота хламидийной и герпетической инфекции (25,28 и 20,38% соответственно).

Ряд обследованных нами пациенток имел микстинфекцию, включающую в себя

три и более нозологические формы. (Таблица 3).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить высокую частоту микстинфекции, как в контрольной, так и в основной группе. Более высокие показатели микстинфекции среди женщин, инфициро-

ванных ВПЧ, свидетельствуют о иммунологической недостаточности на фоне ВПЧ-инфекции.

Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости ВПЧ-инфекции, преобладание ВПЧ высокого онкогенного риска, целесообразно проведение обследования женщин репродуктивного возраста на предмет наличия ВПЧ-инфекции. Высокий процент сочетания ВПЧ и других ИППП, а также микстинфекции определяет необходимость проведения у женщин с ВПЧ-инфекцией скрининга на инфекцию нижнего отдела генитального тракта.

Таблица 4 Гинекологические заболевания связанные с нарушением гормонального фона

| Патология | Основная группа (265 чел.) | | Контрольная группа (422 чел.) | | Общее количество обследованных (687 чел.) | |
|---|----------------------------|------------|-------------------------------|------------|---|------------|
| | абс. число | %±m | абс. число | %±m | абс. число | %±m |
| Нарушение менструальной функции в детородном возрасте (персистенция фолликула, недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция) | 9 | 3,4±1,11 | 28 | 6,64±1,21 | 37 | 5,39±0,86 |
| Гиперпролактинемия | 23 | 8,68±1,73 | 45 | 10,66±1,5 | 68 | 9,9±1,14 |
| Гиперандрогения | 7 | 2,64±0,98 | 21 | 4,98±1,06 | 28 | 4,08±0,75 |
| Всего | 39 | 14,72±2,18 | 94 | 22,27±2,02 | 133 | 19,36±1,51 |

Учитывалось, что эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в цервикальном секрете, напряженность клеточного иммунного ответа и на транскрипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ инфекции, но в случае постоянной ВПЧ инфекции, половые стероидные гормоны, вероятно, повышают риск возникновения рака шейки матки.

Выводы. Анализируя приведенные данные, можно сделать следующие обобщения:

1. Частое сочетание ИППП с ВПЧ-инфекцией может свидетельствовать о наличии единых механизмов в генезе этих заболеваний (нарушение вагинального микробиоценоза и местных факторов защиты), что позволяет характеризовать их как клинические проявления иммунологической недостаточности при ВПЧ шейки матки.

2. Учитывается, что эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в цервикальном секрете, напряженность клеточного иммунного ответа и на транс-

С целью выявления сопутствующей гинекологической патологии и оценки гормонального фона женщинам контрольной и основной групп проводилось исследование уровня гормонов крови радиоиммунологическим методом в I и II фазу менструального цикла. На основании общеклинического обследования, тестов функциональной диагностики, данных инструментальных и лабораторных исследований выявлена различная эндокринная патология. Данные представлены в таблице 4.

крипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ-инфекции, но в случае постоянной ВПЧ-инфекции половые стероидные гормоны повышают риск возникновения рака шейки матки.

3. Среди женщин, инфицированных ВПЧ, рискованное сексуальное поведение определялось значительно чаще, чем среди женщин контрольной группы, где ВПЧ-инфекция не была выявлена.

4. Высокий процент сочетания ВПЧ и других ИППП, а также микстинфекции определяет необходимость проведения у женщин с ВПЧ-инфекцией скрининга на инфекцию нижнего отдела генитального тракта.

Литература

1. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М. Медицина, 2003. С. 72 - 80.
2. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Иммунные и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // Вестник Росс. ассоц. акуш. гинеко. – 1994. - №1. – С. 38 - 42.

3. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М. Аэрограф-Медиа – 2001. – С. 76 – 79.
4. Новикова Е.Г. Гладунова З.Д., Славнова Е.Н. и соавт. Цитологические изменения шейки матки и бактериальный вагиноз // Клин. лаб. диагност. – 1998. - №6. – С. 22 - 23.
5. Солодовников В.М. Генитальный герпес // Заболевания, передаваемые половым путем. – Горький, 1989. – С. 227 - 232.
6. Тейлор-Робинсон Д. Бактериальный вагиноз. Осложнения вне беременности // ЗППП. – 1998. - №3. – С. 6 - 7.
7. Agrawal N, Mane M, Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue. *Virology* 2002 Jun 5; 297(2):203 - 10.
8. Alonio L.V, Dalbert D., Mural J. et al. Early Herpes Simplex Virus proteins as risk markers progression of papillomavirus cervical lesions: a retrospective study // *The Cervix and the lower female genital tract.* - 1993. – Vol. 11. – No.4. – P.161 - 164.
9. Bernard C., Mouglin C., Madoz L. et al. Viral coinfections in human papillomavirus-associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus // *Int. J. Cancer.* – 1992. – Vol.52. – P.731 - 735.
10. Brinton L.A., Reeves W.C., Brenes M.M., Herrero R., de Brinton R.C., Gaitan E., Tenorio F., Garcia M., Rawls W.E. Oral contraceptives use and risk of invasive cervical cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 1990; 19: P. 4 - 11.
11. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002 11; 346 (15):1105 - 12
12. Celentano D.D., Klassen A.C., Weisman C.B., Rossenshein N.B. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland cervical cancer case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 1987; 126: P. 592 - 604.
13. Chen M., Popescu N., Woodworth C. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 68. – P. 1173 - 1178.
14. Dhanawada K. R., Garrett L., Smith P. et al. Characterizations of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2 // *J. Gen. Virol.* – 1993. – Vol. 74. – P. 955 - 963.
15. DiPaolo J.A., Woodworth C.D., Popescu N.C. et al. HSV 2 induced tumorigenicity in HPV-16 immortalized human genital keratinocytes // *Virology.* – 1990. – Vol. 177. – P. 777 - 779.
16. Drapkin A.L., Livingston E.G., Dodge R. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in a southeastern US population // *South Med. J.* – 1997. – Vol. 90. – No.9. – P. 893 - 896.
17. Frega A., Stentella P., Sperga G. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 18. – No 1. – P. 76 - 77.
18. Geppert M., Hoyme U.B. Chlamydia trachomatis-histomorphologisc Befunde bei Infection der Cervix uteri // *Geburtsh und Frauenheilk.* – 1987. – Vol. 47. – P. 316 - 319.
19. Grqham S., Rawls W.E., Swanson M. et al. Sex partners and herpes simplex virus 2 in the epidemiology of cancer os the cervix // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 115. – P. 729 - 735.
20. Hidelsteim A., Mann V., Brinton L.A. et al. Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus type 16/18 in the development of invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 49. – P. 351 - 340.
21. Jwin K.L., Rosero-Bixby L., Oberle M.W., Lee N.C., Whatley J.A., Bonhomme M.G. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or casual association? *JAMA* 1988; 259: P. 59 - 64.
22. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopic, cytological and Histological findings in female patients with STD // *Abstr. 4th Congr. Of Eur. Acad. of Dermatol. Venerol.* – Brussel, Belgium, 1995. Vol. 5 (Supple 1). – P. 1 - 123.
23. La Vecchia C., Decarii A., Fasoli M., Franceshi S., Gentile A., Negri E., Parazzini F., Tognoni G. Oral contraceptives and cancer of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br. J. Cancer*, 1986; 54: P. 311 - 317.
24. Popescu N.C., DiPaolo J.A. Preferential sites for viral integration on mammalian genome // *Cancer Genit. Cytogenet.* – 1989. – Vol. 42. – P. 157 - 171.
25. Mayer H.O., Girardi F., Pickel H. et al. Vaginal and cervical flora in patients with cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection // *The Cervix and the lower genital tract.* – 1991. – Vol. 9. – No.2. – P. 87-90.
26. Macgregor J.C.M. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers // *J. Gen. Virol.* – 1987. – Vol. 68. – P. 2525 - 2550.
27. Vermund S.H., Kelley K.F., Klein R.S. et al. // *Am. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 392 - 400.
28. Wong S.Y., Sewell H.F., Macgregor J.E. et al. Epstein-Barr virus – a possible missing link in the initiation of cervical carcinogenesis // *Med. Hypoth.* – 1991. – Vol. 35. – P. 219 - 222.
29. Ziegler RG, Weinstein SJ, Fears TR. Nutritional and genetic inefficiencies in one-carbon metabolism and cervical cancer risk. *J Nutr* 2002 Aug; 132(8 Suppl):2345S - 2349S.
30. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of Human papillomavirus infection in cancer of the cervix // *Cancer.* – 1994. – Vol. 343. – P. 955 - 957.